

PCT

世界知的所有権機関
国際事務局
特許協力条約に基づいて公開された国際出願

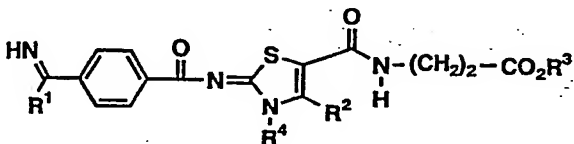


<p>(51) 国際特許分類6 C07D 277/56, 417/12, 417/14, A61K 31/425, 31/435, 31/495, 31/535</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO97/03058</p> <p>(43) 国際公開日 1997年1月30日(30.01.97)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP96/01862</p> <p>(22) 国際出願日 1996年7月5日(05.07.96)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平7/171893 1995年7月7日(07.07.95) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 大正製薬株式会社 (TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.)(JP/JP) 〒171 東京都豊島区高田3丁目24番1号 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者; および</p> <p>(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 佐藤正和(SATO, Masakazu)(JP/JP) 真中 晃(MANAKA, Akira)(JP/JP) 高橋敬子(TAKAHASHI, Keiko)(JP/JP) 川島 豊(KAWASHIMA, Yutaka)(JP/JP) 畑山勝男(HATAYAMA, Katsuo)(JP/JP) 〒171 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内 Tokyo, (JP)</p>		<p>(74) 代理人 弁理士 北川富造(KITAGAWA, Tomizo) 〒171 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社 特許部 Tokyo, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AU, CA, CN, KR, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>
<p>(54)Title: 4-ALKYLTHIAZOLINE DERIVATIVES</p> <p>(54)発明の名称 4-アルキルチアゾリン誘導体</p> <div style="text-align: center;"> <p>(I)</p> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;"> <p>(II)</p> </div> <div style="text-align: center;"> <p>(III)</p> </div> </div> <div style="text-align: center; margin-top: 20px;"> <p>(IV)</p> </div> <p>(57) Abstract</p> <p>To provide compounds having an excellent platelet agglutination inhibiting effect and a good peroral activity. Thiazoline derivatives represented by general formula (I) and salts thereof; wherein R¹ represents formula (II), wherein R¹¹ and R¹² represent each hydrogen, alkyl, alkoxy-carbonyl, cycloalkyl, optionally substituted phenyl or optionally substituted aralkyl; or by formula (III), wherein R²¹ and R²² represent each hydrogen or alkyl; m and n represent each an integer of 1 to 3; and A represents methylene, carbonyl, ethylenedioxymethylene, oxygen, sulfur, sulfinyl, sulfonyl or by formula (IV) or imidazolin-2-yl; R² represents alkyl, cycloalkyl or phenyl; R³ represents hydrogen or alkyl; and R⁴ represents alkyl.</p>		

(57) 要約

目的： 優れた血小板凝集抑制作用を有し、かつ良好な経口活性を示す化合物を提供する。

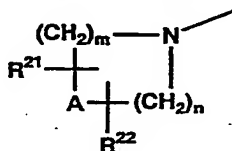
構成： 式



[式中、R¹は式



(式中、R¹¹及びR¹²はそれぞれ水素原子、アルキル基、アルコキシカルボニル基、シクロアルキル基、フェニル基、置換フェニル基、アラルキル基または置換アラルキル基を示す。)で表される基、式



(式中、R²¹及びR²²はそれぞれ水素原子またはアルキル基を示し、m及びnはそれぞれ1～3の整数を示し、Aはメチレン基、カルボニル基、エチレンジオキシメチレン基、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基または式



で表される基を示す。)で表される基またはイミダゾリン-2-イル基を示し、R²はアルキル基、シクロアルキル基またはフェニル基を示し、R³は水素原子またはアルキル基を示し、R⁴はアルキル基を示す。)で表されるチアゾリン誘導体およびその塩。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AL	アルバニア	DE	ドイツ	LI	リヒテンシュタイン	PL	ポーランド
AM	アルメニア	DK	デンマーク	LC	セントルシア	PT	ポルトガル
AT	オーストリア	EE	エストニア	LK	スリランカ	RO	ルーマニア
AU	オーストラリア	ES	スペイン	LR	リベリア	RU	ロシア連邦
AZ	アゼルバイジャン	FI	フィンランド	LS	レソト	SD	スーダン
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	FR	フランス	LT	リトアニア	SE	スウェーデン
BB	バハマ	GB	イギリス	LU	ルクセンブルグ	SG	シンガポール
BE	ベルギー	GE	グルジア	LV	ラトヴィア	SI	スロベニア
BG	ブルガリア	GN	ギニア	MC	モナコ	SK	スロバキア
BJ	ベナン	GR	ギリシャ	MD	モルドヴァ共和国	SN	セネガル
BR	ブラジル	HU	ハンガリー	MG	マダガスカル	SZ	スワジランド
BY	ベラルーシ	IE	アイルランド	MK	マケドニア旧ユーゴスラ	TD	チャド
CA	カナダ	IL	イスラエル		マダガスカル共和国	TG	トーゴ
CC	中央アフリカ共和国	IS	アイスランド	ML	マリ	TJ	タジキスタン
CG	コンゴ	IT	イタリア	MN	モンゴル	TM	トルクメニスタン
CH	スイス	JP	日本	MR	モーリタニア	TR	トルコ
CI	コート・ジボアール	KE	ケニア	MW	マラウイ	TT	トリニダード・トバゴ
CN	中国	KG	キルギスタン	MX	メキシコ	TA	タリ
CU	キューバ	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NE	ニジェール	UG	ウガンダ
CZ	チェコ共和国	KR	大韓民国	NL	オランダ	US	アメリカ合衆国
		KZ	カザフスタン	NO	ノルウェー	UZ	ウズベキスタン
				NZ	ニュージーランド	VN	ベトナム

明 細 書

4-アルキルチアゾリン誘導体

技術分野

本発明は血小板凝集抑制作用を有する新規なチアゾリン誘導体に関する。

背景技術

血小板の凝集は、各種血小板凝集惹起物質の刺激により、血小板膜糖蛋白GP II b/III a複合体上にフィブリノーゲンの結合部位が発現することにより起こるといわれている。従って、フィブリノーゲン受容体に対する拮抗作用を有する化合物は、血小板凝集抑制作用を有する可能性がある。

フィブリノーゲン受容体に対する拮抗作用を有することにより、血小板凝集抑制作用を有するチアゾリン誘導体として、WO 94/02472号に開示されている化合物がある。

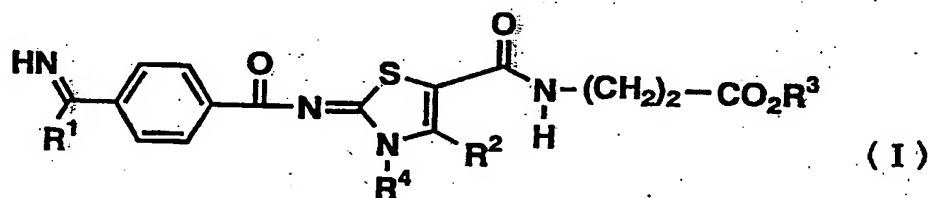
しかしながら、未だその作用は充分ではない。

本発明の目的は、優れた血小板凝集抑制作用を有し、更に良好な経口活性を示す化合物を提供することにある。

発明の開示

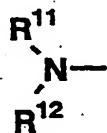
本発明者らは鋭意検討した結果、血小板凝集抑制剤として有用であり、なおかつ良好な経口活性を有する新規なチアゾリン誘導体を見出し、本発明を完成した。

すなわち、本発明は、下記式



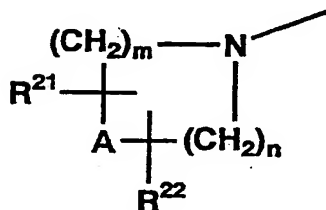
[式中、R¹は

(i) 式

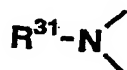


(式中、 R^{11} 及び R^{12} はそれぞれ水素原子、炭素原子数1～6個のアルキル基、炭素原子数2～7個のアルコシカルボニル基、炭素原子数4～8個のシクロアルキル基、フェニル基、「炭素原子数1～4個のアルキル基、炭素原子数1～4個のアルコシ基もしくはハロゲン原子」で置換されたフェニル基、アラルキル基または「炭素原子数1～4個のアルキル基、炭素原子数1～4個のアルコシ基、トリフルオロメチル基もしくはハロゲン原子」で置換されたアラルキル基を示す。)で表される基、

(ii) 式



(式中、 R^{21} 及び R^{22} はそれぞれ水素原子または炭素原子数1～6個のアルキル基を示し、 m 及び n はそれぞれ1～3の整数を示し、 A はメチレン基、カルボニル基、エチレンジオキシメチレン基、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基または式



(式中、 R^{31} は水素原子、炭素原子数1～6個のアルキル基、ホルミル基、炭素原子数2～7個のアルカノイル基、フェニル基、「炭素原子数1～6個のアルキル基、炭素原子数1～6個のアルコシ基、ニトロ基、炭素原子数2～7個のアルカノイル基、ハロゲン原子もしくはトリフルオロメチル基」で置換されたフェニル基、ピリジル基もしくはベンジル基を示す。)で表される基または

(iii) イミダゾリン-2-イル基を示し、

R^2 は炭素原子数2～6個のアルキル基、炭素原子数3～6個のシクロアルキル基またはフェニル基を示し、

R^3 は水素原子または炭素原子数1～6個のアルキル基を示し、
 R^4 は炭素数1～4個のアルキル基を示す。]で表されるチアゾリン誘導体およびその塩である。

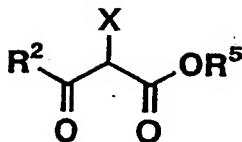
本発明において、それ自体またはある基の一部として用いられる「アルキル基」とは直鎖または分枝鎖状のものであり、炭素原子数1～4個のものとしてはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、第3ブチル基などを挙げることができ、炭素原子数1～6個のものとしては上記の他、ペンチル基、イソペンチル基、ヘキシル基、2-メチルペンチル基などを挙げることができる。また、炭素原子数4～8個のシクロアルキル基とは、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基およびシクロオクチル基である。ハロゲン原子とはフッ素原子、塩素原子および臭素原子である。アラルキル基とは、アリール基（例えばフェニル基、ナフチル基、トルイル基など）でその末端が置換された炭素原子数1～3個のアルキル基であり、例えばベンジル基、フェネチル基、ナフチルメチル基などである。

式(I)の化合物の製薬学的に許容される塩とは、アルカリ金属類、アルカリ土類金属類、アンモニウム、アルキルアンモニウムなどとの塩、もしくは鉍酸、カルボン酸、スルホン酸などとの塩である。それらは、たとえばナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、アンモニウム塩、アルミニウム塩、トリエチルアンモニウム塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、モノメチル硫酸塩、酢酸塩、プロピオン酸塩、酪酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、タンニン酸塩、リンゴ酸塩、カプロン酸塩、吉草酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩、トシル酸塩などである。

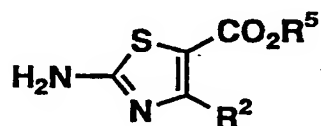
本発明においては、式(I)において、 R^3 が水素原子であり、 R^4 がメチル基である化合物が好ましく、さらには R^3 が水素原子であり、 R^4 がメチル基であり、 R^2 がイソプロピル基である化合物が最も好ましい。

本発明化合物は、例えば以下に示す方法によって製造することができる。

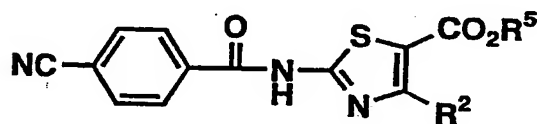
すなわち、まず、例えばOrg. Synth. Coll., Vol. 7, 359頁に記載された方法によって得た下記式(a)



(式中、 R^2 は前記と同意義であり、 X はハロゲン原子を示し、 R^5 は低級アルキル基を示す。)とチオ尿素の縮合反応により得られる下記式(b)

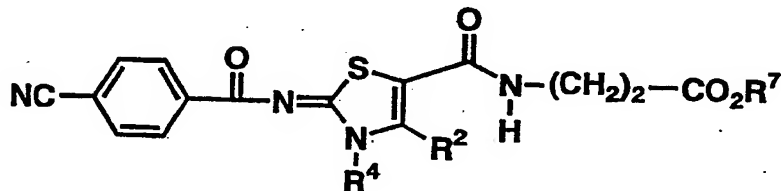


(式中、 R^2 、 R^5 は前記と同意義である。)で表わされる化合物あるいはその塩と、例えば4-シアノベンゾイルクロリドを反応させて下記式(c)



(式中、 R^2 、 R^5 は前記と同意義である。)で表わされる化合物を得る。

次に、式(c)の化合物を、WO 94/02472号3~4ページに記載された方法[式(III)の化合物のチアゾリン環の3位のアルキル化、5位の加水分解およびアミド化の方法]と同様にして式(f)

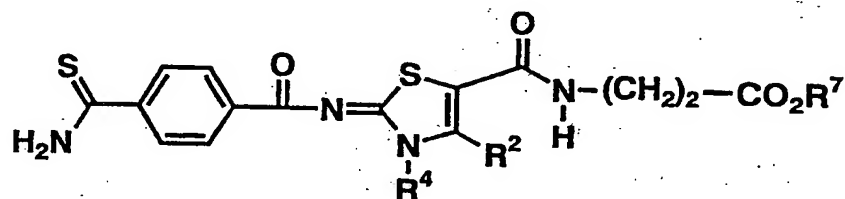


(式中、 R^2 および R^4 は前記と同意義であり、 R^7 は水素原子以外の R^3 を示す。)で表される化合物とする。

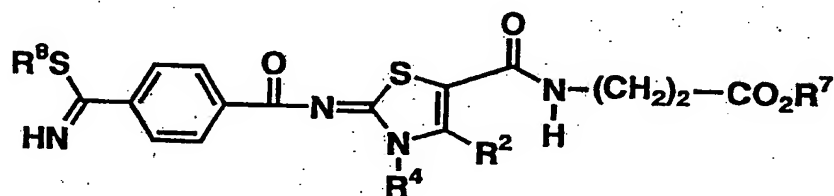
また、式(f)の化合物は、特開平8-99966号公報に記載された方法を用い、必要に応じてチアゾリン環の5位の置換基の変換を行うことによっても製

造することができる。

さらに、式 (f) の化合物を、たとえば塩基を触媒として用いて硫化水素と反応させる方法、 NaBH_2S_3 と反応させる方法等によって式 (g)

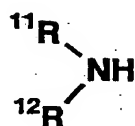


(式中、 R^2 、 R^4 および R^7 は前記と同意義である。) で表わされる化合物へと導き、これを式 R^8-X (式中、 R^8 は炭素原子数1～6個のアルキル基であり、 X は前記と同意義である。) で表わされる低級アルキルハライドあるいは式 R^8_2SO_4 (式中、 R^8 は前記と同意義である。) で表される化合物で処理して式 (h)

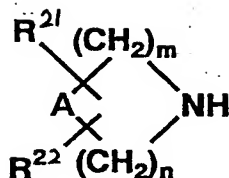


(式中 R^2 、 R^4 、 R^7 および R^8 は前記と同意義である。) で表わされる化合物またはその塩へと導く。

そしてこの化合物を式 (i)



(式中、 R^{11} および R^{12} は前記と同意義である。) で表わされる化合物あるいは式 (j)



(式中、 R^{21} 、 R^{22} 、 m 、 n および A は前記と同意義である。)で表わされる化合物あるいはそれらの塩類と酸あるいは塩基の存在下もしくは非存在下に反応することによって、本発明化合物に導くことができる。

R^3 が水素原子である本発明化合物またはその塩を製造する場合、 R^3 が炭素原子数1～6個のアルキル基である本発明化合物からエステル部分の加水分解を行なうことにより得ることもできる。エステルの加水分解はアルカリ処理、鉍酸、有機酸処理等の一般的な方法を用いることができる。また、 R^3 が炭素原子数1～6個のアルキル基である本発明化合物は、例えば酸を触媒とするエステル交換反応によって相互に交換することができる。

上記の反応で塩基を用いる場合の塩基としては例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、ジメチルナトリウム、水素化ナトリウム、ナトリウムアミド、第3ブチルカリウム等のアルカリ金属塩類、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等のアミン類、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム等を用いることができ、鉍酸とは例えば塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、硫酸等であり、有機酸とは例えば酢酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等である。反応溶媒としては水、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、第三ブチルアルコール等のアルコール類、ジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル類、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ピリジン、塩化メチレン、クロロホルム、アセトン、酢酸等の反応に不活性な溶媒を用いることができる。

産業上の利用可能性

このようにして得た式(I)の化合物は、血小板上のフィブリノーゲン受容体(Gp II b/III a)に対するフィブリノーゲン、フィブロネクチン、フォンヴィ

ルプラント因子等の各種粘着性タンパク質の結合を阻害し、血小板の凝集、粘着に対する抑制作用を有する。

従って本発明の化合物は血栓症、脳梗塞、心筋梗塞等の虚血性疾患、動脈硬化症等の疾患の予防および治療剤などに用いることができる。

この目的のためには、式(I)の化合物を常用の増量剤、結合剤、崩壊剤、pH調節剤、溶解剤などを添加し、常用の製剤技術によって錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、粉剤、液剤、乳剤、懸濁剤などに調製することができる。

式(I)の化合物は、成人の患者に対して1~100mg/日を数回に分けて投与することができる。この投与量は疾病の種類、患者の年齢、体重、症状により適宜増減することができる。

以下、試験例を挙げて式(I)の化合物の血小板凝集抑制作用を説明する。

試験例 [モルモット経口投与 *ex vivo* 血小板凝集抑制作用]

実験には、一晩絶食した Hartley 系雄性モルモット4週齢、体重 250~300gを1群4匹として用いた。被験薬は、10% Tween 80溶液に懸濁して、1mg/kgを経口投与した。対照群には溶媒のみを投与した。経口投与30分後に、ペントバルビタール(30mg/kg *ip*) 麻酔下にて、開腹した後、腹部大動脈よりプラスチックシリンジを用いて、3.8%クエン酸ナトリウム1容に対して9容の血液を採血した。血液を120gで10分間遠心分離して得た上清を多血小板血漿(PRP)とした。残りの血液を更に、1100gで10分間遠心分離し、乏血小板血漿(PPP)を得た。PPPを用いて希釈することによって血小板数を $4\sim6\times10^5$ 個/mm³に調製したPRPを用いた。

血小板凝集測定は、ボーンの方法[Born, G. V. R., Nature, 第194巻, 第927ページ(1962年)]に基づいて、凝集惹起物質としてアデノシン2リン酸(シグマ社製:以下ADPと称する)を用いて行った。すなわち、被験薬として式(I)の化合物をジメチルスルホキシドに溶解し、生理食塩水で所要濃度に調整した液25μlをPRP250μlに加え、37℃で3分間インキュベートし、これに凝集惹起剤としてADP(終濃度3μM)/エピネフリン(終濃度10μM)25μlを添加し、血小板凝集能測定装置(アグリコー

ダTM・PA-3210, 京都第一科学製)により5分間測定し、溶液投与群を対照群として、その最大凝集率に対する被験薬物投与群の凝集抑制率を下記の式により算出した。

$$\text{凝集抑制率} = \left(1 - \frac{\text{被験薬物投与群の最大抑制率}}{\text{対照群の最大抑制率}} \right) \times 100$$

(%)

また、比較薬として N-(2-カルボキシエチル)-2-(4-アミノベンゾイルイミノ)-3-ブチル-4-メチル-3H-チアゾリン-5-カルボキサミド 臭化水素酸塩 (WO 94/02472号に記載された化合物、以下 比較薬1と記す) 及び N-(2-カルボキシエチル)-2-(4-アミノベンゾイルイミノ)-3-イソプロピル-4-メチル-3H-チアゾリン-5-カルボキサミド 臭化水素酸塩 (WO 94/02472号に記載された化合物、以下 比較薬2と記す) を用い、前記と同様に試験液を調整し、これについて前記と同様の試験を行った。

その結果を表1に示す。

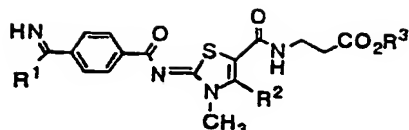
表 1

被験薬	抑制率 \pm SD (%)
化合物 4	88.7 \pm 7.4
化合物 11	88.3 \pm 11.7
化合物 12	97.7 \pm 2.7
化合物 51	100.0 \pm 0
化合物 55	100.0 \pm 0
化合物 56	81.6 \pm 18.4
化合物 60	100.0 \pm 0
化合物 61	93.6 \pm 6.4
化合物 63	100.0 \pm 0
比較薬 1	23.6 \pm 9.2
比較薬 2	15.0 \pm 5.7

発明を実施するための最良の形態

以下、実施例を挙げて本発明をさらに詳細に説明する。なお、表 2 に本実施例で合成した化合物の一覧表を示す。

表 2



化合物番号	R ¹	R ²	R ³	塩	融点
1	H ₂ N-	Et	Me	AcOH	227.5-228.5
2		Et	Me	MeOSO ₃ H	200-202(分解)
3	H ₂ N-	Et	H	MeSO ₃ H	254-254.5(分解)
4		Et	H	-	237-238(分解)
5	H ₂ N-	o-Pr	Me	MeOSO ₃ H	249-251(分解)
6		o-Pr	Me	MeOSO ₃ H	70-73(分解)
7	H ₂ N-	o-Pr	H	MeSO ₃ H	248-249(分解)
8		o-Pr	H	-	155-158
9	H ₂ N-	i-Pr	Me	MeOSO ₃ H	247-249(分解)
10		i-Pr	Me	MeOSO ₃ H	189-190
11	H ₂ N-	i-Pr	H	MeSO ₃ H	220-222
12		i-Pr	H	-	204-206(分解)
13	H ₂ N-	n-Bu	Me	MeOSO ₃ H	240-242(分解)
14		n-Bu	Me	AcOH	149-152
15	H ₂ N-	n-Bu	H	MeSO ₃ H	228-230(分解)
16		n-Bu	H	-	224-226(分解)
17	H ₂ N-	Ph	Me	AcOH	218-219
18		Ph	Me	MeOSO ₃ H	221-223(分解)

表 2 (続き)



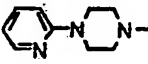



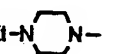


19		Ph	Me		237-239(分解)
20		Ph	Me	MeOSO ₃ H	107-109
21	4-F-PhCH ₂ NH	Ph	Me	AcOH	183-185
22	4-F-PhNH	Ph	Me	MeOSO ₃ H	213-215
23	4-MeO-PhNH	Ph	Me	MeOSO ₃ H	
24	H ₂ N-	Ph	H	MeSO ₃ H	278.5-279(分解)
25		Ph	H		224.5-225(分解)
26		Ph	H		177-179
27		Ph	H		178-179
28	4-F-PhCH ₂ NH	Ph	H	MeSO ₃ H	148-150
29	4-F-PhNH	Ph	H	MeSO ₃ H	248.5-247.5
30	4-MeO-PhNH	Ph	H	MeSO ₃ H	
31	PhNH-	i-Pr	t-Bu	HI	221.5-222(分解)
32	4-MeO-PhNH-	i-Pr	t-Bu	HI	198.5-197.5
33	n-BuNH-	i-Pr	t-Bu	HI	161-163
34	PhCH ₂ NH-	i-Pr	t-Bu	HI	101-103.5
35	4-F-PhCH ₂ NH-	i-Pr	t-Bu	HI	137-138.5
36	c-HexNH-	i-Pr	t-Bu	HI	191.5-193.5
37	PhCH ₂ (Me)N-	i-Pr	t-Bu	HI	107-110
38		i-Pr	t-Bu	HI	210-212
39		i-Pr	t-Bu	HI	207-208.5
40	PhCH ₂ - 	i-Pr	t-Bu	HI	195-196
41	Ph-N- 	i-Pr	t-Bu	HI	193-194

表 2 (続き)

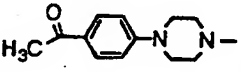
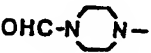





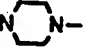
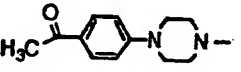
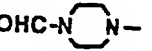



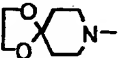
42		t-Pr	t-Bu	HI	161-163
43		t-Pr	t-Bu	HI	156-160
44		t-Pr	t-Bu	HI	181-183
45	Me ₂ N-	t-Pr	t-Bu	HI	206.5-208.5
46		t-Pr	t-Bu	HI	179-181
47	MeO ₂ C(CH ₂) ₃ NH-	t-Pr	t-Bu	HI	134.5-136
48	PhNH	t-Pr	H	CF ₃ CO ₂ H	100-101.5
49	4-MeO-PhNH-	t-Pr	H	CF ₃ CO ₂ H	101-103
50	nBuNH-	t-Pr	H	CF ₃ CO ₂ H	111-111.5(分解)
51	PhCH ₂ NH-	t-Pr	H	CF ₃ CO ₂ H	239.5-240(分解)
52	4-F-PhCH ₂ NH-	t-Pr	H	CF ₃ CO ₂ H	220.5-221.5
53	o-HexNH-	t-Pr	H	CF ₃ CO ₂ H	111.5-116
54	PhCH ₂ (Me)N-	t-Pr	H	CF ₃ CO ₂ H	115-117
55		t-Pr	H	CF ₃ CO ₂ H	201-202
56	Et-N 	t-Pr	H	CF ₃ CO ₂ H	146-151
57	PhCH ₂ -N 	t-Pr	H	CF ₃ CO ₂ H	157-160
58	Ph-N 	t-Pr	H	CF ₃ CO ₂ H	140-143
59		t-Pr	H	CF ₃ CO ₂ H	142-144
60		t-Pr	H	CF ₃ CO ₂ H	150-155
61		t-Pr	H	CF ₃ CO ₂ H	122-124.5
62	Me ₂ N-	t-Pr	H	CF ₃ CO ₂ H	>300(分解)

表 2 (続き)

63		i-Pr	H	CF ₃ CO ₂ H	153-154
64	HO ₂ C(CH ₂) ₃ NH-	i-Pr	H	HCl	230.5-232(分解)
65		i-Pr	Me	MeOSO ₃ H	-
66		i-Pr	H	-	193-194

実施例 1

(1) 3-オキソ吉草酸エチル (10 g) に、氷冷下塩化スルフルル (7.4 ml) を滴下し、室温で2時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮した後、これにエタノール (200 ml) 及びチオ尿素 (7.3 g) を加え加熱還流下3時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却の後、酢酸エチルを加え析出した結晶を濾取し、得られた粗結晶を水に溶解した。25%アンモニア水を塩基性になるまで加え、析出した結晶を濾取して、2-アミノ-4-エチルチアゾール-5-カルボン酸エチル (10.5 g) を得た。

融点 167~170℃

(2) (1) で得た2-アミノ-4-エチルチアゾール-5-カルボン酸エチル (10 g)、4-シアノベンゾイルクロリド (7.9 g)、ピリジン (100 ml) の混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣に3%塩酸を加え析出した結晶を濾取、水で洗浄の後乾燥して2-(4-シアノベンゾイルアミノ)-4-エチルチアゾール-5-カルボン酸エチル (15.5 g) を得た。

融点 250~253℃ (分解)

(3) 60%油性水素化ナトリウム (2.2 g) のN, N-ジメチルホルムアミド (以下DMFと略す。) (150 ml) 懸濁液に、氷冷下、(2) で得た2-(4-シアノベンゾイルアミノ)-4-エチルチアゾール-5-カルボン酸エチル (15 g) を加え室温で1時間攪拌した。再び氷冷の後、ヨウ化メチル (3.4 ml) を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を3%塩酸にあげ、析出した結晶を濾取し、水で洗浄、乾燥して2-(4-シアノベンゾイルイミノ)-3-メチル-4-エチル-3H-チアゾリン-5-カルボン酸エチル (14.8 g) を得た。

融点 214~215.5℃

(4) (3) で得た2-(4-シアノベンゾイルイミノ)-3-メチル-4-エチルチアゾール-5-カルボン酸エチル (14 g)、10%水酸化ナトリウム水溶液 (32.6 ml)、アセトン (200 ml)、塩化メチレン (50 ml) の混合物を加熱還流下4.5時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却の後析出

した結晶を濾取した。この結晶と、 β -アラニンメチルエステル塩酸塩 (5.7 g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物 (以下HOBt・H₂Oと略す。) (9.4 g)、1-エチル-3-(ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 (以下WSC・HClと略す。) (7.8 g)、DMF (100 ml) の混合物を室温で3時間攪拌した。反応混合物を水 (400 ml) にあけ、析出した結晶を濾取し、得られた粗結晶を塩化メチレンに溶解した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥の後、溶媒を減圧留去し、得られた粗結晶を塩化メチレン-ヘキサンで再結晶してN-(2-メトキシカルボニルエチル)-2-(4-シアノベンゾイルイミノ)-3-メチル-4-エチル-3H-チアゾリン-5-カルボキサミド (12.8 g) を得た。

融点 174~175.5℃

(5) (4) で得たN-(2-メトキシカルボニルエチル)-2-(4-シアノベンゾイルイミノ)-3-メチル-4-エチル-3H-チアゾリン-5-カルボキサミド (12 g)、70%水硫化ナトリウム (5.6 g)、塩化マグネシウム・6水和物 (6.1 g)、DMF (120 ml) の混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を水 (250 ml) にあけ、析出した結晶を濾取した。得られた粗結晶を3%塩酸で洗浄してN-(2-メトキシカルボニルエチル)-2-(4-チオカルバモイルベンゾイルイミノ)-3-メチル-4-エチル-3H-チアゾリン-5-カルボキサミド (11.8 g) を得た。

融点 208.5~209℃

(6) (5) で得たN-(2-メトキシカルボニルエチル)-2-(4-チオカルバモイルベンゾイルイミノ)-3-メチル-4-エチル-3H-チアゾリン-5-カルボキサミド (11 g)、ジメチル硫酸 (7:2 ml)、DMF (50 ml) の混合物を室温で2.5時間攪拌した。反応混合物に、アセトン (200 ml) を加え、析出した結晶を濾取、乾燥してN-(2-メトキシカルボニルエチル)-2-[4-(メチルチオイミドイル)ベンゾイルイミノ]-3-メチル-4-エチル-3H-チアゾリン-5-カルボキサミド・メチル硫酸塩 (13.1 g) を得た。

融点 154~158℃

(7) (6) で得た N-(2-メトキシカルボニルエチル)-2-[4-(メチルチオイミドイル)ベンゾイルイミノ]-3-メチル-4-エチル-3H-チアゾリン-5-カルボキサミド・メチル硫酸塩 (1 g)、酢酸アンモニウム (0.55 g)、メタノール (10 ml) の混合物を加熱還流下 1.5 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却の後析出した結晶を濾取し、塩化メチレンで洗浄して N-(2-メトキシカルボニルエチル)-2-(4-アミジノベンゾイルイミノ)-3-メチル-4-エチル-3H-チアゾリン-5-カルボキサミド・酢酸塩 (化合物 1) を得た。

融点 227.5~228.5℃

実施例 2

実施例 1 (6) で得た N-(2-メトキシカルボニルエチル)-2-[4-(メチルチオイミドイル)ベンゾイルイミノ]-3-メチル-4-エチル-3H-チアゾリン-5-カルボキサミド・メチル硫酸塩 (1 g)、1-(ピリジン-2-イル)ピペラジン (0.44 g)、酢酸 (0.15 ml)、メタノール (10 ml) の混合物を加熱還流下 2 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮の後、残渣をアセトン-酢酸エチル混合液で再結晶して N-(2-メトキシカルボニルエチル)-2-{4-{[4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]イミドイル}ベンゾイルイミノ}-3-メチル-4-エチル-3H-チアゾリン-5-カルボキサミド・メチル硫酸塩 (化合物 2) を得た。

融点 200~202℃ (分解)

実施例 3

化合物 1 (0.5 g)、メタンスルホン酸 (1 ml)、水 (10 ml) の混合物を 80℃ で 1 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し析出した結晶を濾取後、アセトンで洗浄して N-(2-カルボキシエチル)-2-(4-アミジノベンゾイルイミノ)-3-メチル-4-エチル-3H-チアゾリン-5-カルボキサミド・メタンスルホン酸塩 (化合物 3) を得た。

融点 254~254.5℃ (分解)

実施例 4

化合物 2 (0.5 g)、5%水酸化ナトリウム水溶液 (1.5 ml)、2-プロパノール (5 ml) の混合物を室温で 1 時間攪拌した。1%リン酸水溶液を加え pH 7 にした後析出した結晶を濾取し、アセトンで洗浄して N-(2-カルボキシエチル)-2-{4-{[4-(ピリジン-2-イル) ピペラジン-1-イル] イミドイル} ベンゾイルイミノ}-3-メチル-4-エチル-3H-チアゾリン-5-カルボキサミド (化合物 4) を得た。

融点 237~238℃ (分解)

実施例 5

(1) 2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキササン-4, 6-ジオン (8 g) の塩化メチレン (50 ml) 溶液に、-5℃でピリジン (10.9 ml) を加えた後、シクロプロピルカルボン酸クロリド (4.9 ml) の塩化メチレン溶液 (50 ml) を 1 時間かけて滴下し、-5℃のまま 1.5 時間攪拌した。反応混合物を 6%塩酸と氷の混合物にあけ、有機層を 6%塩酸、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮の後得られた残渣をメタノール中で 4 時間加熱還流し、反応混合物を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン: 酢酸エチル=7:1) に付して 3-シクロプロピル-3-オキソプロピオン酸メチル (5.9 g) を得た。

3-シクロプロピル-3-オキソプロピオン酸メチル (5.8 g) に、氷冷下塩化スルフリル (3.6 ml) を滴下し、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣にエタノール (100 ml)、チオ尿素 (3.4 g) を加え加熱還流下 3 時間攪拌した。反応混合物を、約半分の溶媒量になるまで減圧濃縮し、氷冷して析出した結晶を濾取して 2-アミノ-4-シクロプロピルチアゾール-5-カルボン酸メチル・塩酸塩 (8.0 g) を得た。

融点 195~196℃

(2) (1) で得た 2-アミノ-4-シクロプロピルチアゾール-5-カルボン酸メチル・塩酸塩を原料に用い、実施例 1 (2) と同様の操作を行なって 2-(4-シアノベンゾイルアミノ)-4-シクロプロピルチアゾール-5-カルボ

ン酸メチルを得た。

融点 272~274℃ (分解)

(3) (2)で得た2-(4-シアノベンゾイルアミノ)-4-シクロプロピルチアゾール-5-カルボン酸メチルを原料に用い、実施例1(3)と同様の操作を行なった。得られた結晶をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:酢酸エチル=9:1)により精製して2-(4-シアノベンゾイルイミノ)-3-メチル-4-シクロプロピル-3H-チアゾリン-5-カルボン酸メチルを得た。

融点 230~231℃

(4) (3)で得た2-(4-シアノベンゾイルイミノ)-3-メチル-4-シクロプロピル-3H-チアゾリン-5-カルボン酸メチルを原料に用い、実施例1(4)と同様の操作を行なってN-(2-メトキシカルボニルエチル)-2-(4-シアノベンゾイルイミノ)-3-メチル-4-シクロプロピル-3H-チアゾリン-5-カルボキサミドを得た。

融点 189~189.5℃

(5) (4)で得たN-(2-メトキシカルボニルエチル)-2-(4-シアノベンゾイルイミノ)-3-メチル-4-シクロプロピル-3H-チアゾリン-5-カルボキサミドを原料に用い、実施例1(5)と同様の操作を行なってN-(2-メトキシカルボニルエチル)-2-(4-チオカルバモイルベンゾイルイミノ)-3-メチル-4-シクロプロピル-3H-チアゾリン-5-カルボキサミドを得た。

融点 214~216℃

(6) (5)で得たN-(2-メトキシカルボニルエチル)-2-(4-チオカルバモイルベンゾイルイミノ)-3-メチル-4-シクロプロピル-3H-チアゾリン-5-カルボキサミドを原料に用い、実施例1(6)と同様の操作を行なってN-(2-メトキシカルボニルエチル)-2-[4-(メチルチオイミドイル)ベンゾイルイミノ]-3-メチル-4-シクロプロピル-3H-チアゾリン-5-カルボキサミド・メチル硫酸塩を得た。

融点 186~187℃

(7) (6) で得た N-(2-メトキシカルボニルエチル)-2-[4-(メチルチオイミドイル)ベンゾイルイミノ]-3-メチル-4-シクロプロピル-3H-チアゾリン-5-カルボキサミド・メチル硫酸塩を原料に用い、実施例 1 (7) と同様の操作を行なって N-(2-メトキシカルボニルエチル)-2-(4-アミジノベンゾイルイミノ)-3-メチル-4-シクロプロピル-3H-チアゾリン-5-カルボキサミド・メチル硫酸塩 (化合物 5) を得た。

融点 249~251℃ (分解)

実施例 6

実施例 5 (6) で得た N-(2-メトキシカルボニルエチル)-2-[4-(メチルチオイミドイル)ベンゾイルイミノ]-3-メチル-4-シクロプロピル-3H-チアゾリン-5-カルボキサミド・メチル硫酸塩 (0.45 g)、1-(ピリジン-2-イル)ピペラジン (0.19 g)、酢酸 (0.07 ml)、メタノール (5 ml) の混合物を加熱還流下 2 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮の後、残渣を塩化メチレン-酢酸エチルで再結晶して N-(2-メトキシカルボニルエチル)-2-{4-{[4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]イミドイル}ベンゾイルイミノ}-3-メチル-4-シクロプロピル-3H-チアゾリン-5-カルボキサミド・メチル硫酸塩 (化合物 6) を得た。

融点 70~73℃ (分解)

実施例 7

化合物 5 を原料に用い、実施例 3 と同様の操作を行なって N-(2-カルボキシエチル)-2-(4-アミジノベンゾイルイミノ)-3-メチル-4-シクロプロピル-3H-チアゾリン-5-カルボキサミド・メタンスルホン酸塩 (化合物 7) を得た。

融点 246~249℃ (分解)

実施例 8

化合物 6 を原料に用い、実施例 4 と同様の操作を行なって N-(2-カルボキ

シエチル) - 2 - { 4 - { [4 - (ピリジン-2-イル) ピペラジン-1-イル] イミドイル} ベンゾイルイミノ} - 3-メチル-4-シクロプロピル-3H-チアゾリン-5-カルボキサミド (化合物8) を得た。

融点 155~158℃

実施例9

(1) 3-イソプロピル-3-オキソプロピオン酸エチル (10.34 g) に、氷冷下塩化スルフリル (5.5 ml) を滴下し、室温で2時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣にエタノール (100 ml)、チオ尿素 (5.5 g) を加え加熱還流下2時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣を水に溶解した。25%アンモニア水を塩基性になるまで加え、析出した結晶を濾取し、水で洗浄、乾燥して2-アミノ-4-イソプロピルチアゾール-5-カルボン酸エチルを得た。

融点 173~175℃

(2) (1) で得た2-アミノ-4-イソプロピルチアゾール-5-カルボン酸エチルを原料に用い、実施例1(2)と同様の操作を行なって2-(4-シアノベンゾイルアミノ)-4-イソプロピルチアゾール-5-カルボン酸エチルを得た。

融点 174~175℃

(3) (2) で得た2-(4-シアノベンゾイルアミノ)-4-イソプロピルチアゾール-5-カルボン酸エチルを原料に用い、実施例1(3)と同様の操作を行なって2-(4-シアノベンゾイルイミノ)-3-メチル-4-イソプロピル-3H-チアゾリン-5-カルボン酸エチルを得た。

融点 204~205℃

(4) (3) で得た2-(4-シアノベンゾイルイミノ)-3-メチル-4-イソプロピル-3H-チアゾリン-5-カルボン酸メチルを原料に用い、実施例1(4)と同様の操作を行なってN-(2-メトキシカルボニルエチル)-2-(4-シアノベンゾイルイミノ)-3-メチル-4-イソプロピル-3H-チアゾリン-5-カルボキサミドを得た。

融点 100~103℃

(5) (4) で得たN-(2-メトキシカルボニルエチル)-2-(4-シアノベンゾイルイミノ)-3-メチル-4-イソプロピル-3H-チアゾリン-5-カルボキサミドを原料に用い、実施例1(5)と同様の操作を行なってN-(2-メトキシカルボニルエチル)-2-(4-チオカルバモイルベンゾイルイミノ)-3-メチル-4-イソプロピル-3H-チアゾリン-5-カルボキサミドを得た。

融点 186~190℃

(6) (5) で得たN-(2-メトキシカルボニルエチル)-2-(4-チオカルバモイルベンゾイルイミノ)-3-メチル-4-イソプロピル-3H-チアゾリン-5-カルボキサミドを原料に用い、実施例1(6)と同様の操作を行なってN-(2-メトキシカルボニルエチル)-2-[4-(メチルチオイミドイル)ベンゾイルイミノ]-3-メチル-4-イソプロピル-3H-チアゾリン-5-カルボキサミド・メチル硫酸塩を得た。

融点 158~160.5℃

(7) (6) で得たN-(2-メトキシカルボニルエチル)-2-[4-(メチルチオイミドイル)ベンゾイルイミノ]-3-メチル-4-イソプロピル-3H-チアゾリン-5-カルボキサミド・メチル硫酸塩を原料に用い、実施例1(7)と同様の操作を行なってN-(2-メトキシカルボニルエチル)-2-(4-アミジノベンゾイルイミノ)-3-メチル-4-イソプロピル-3H-チアゾリン-5-カルボキサミド・メチル硫酸塩(化合物9)を得た。

融点 247~249℃(分解)

実施例10

実施例9(6)で得たN-(2-メトキシカルボニルエチル)-2-[4-(メチルチオイミドイル)ベンゾイルイミノ]-3-メチル-4-イソプロピル-3H-チアゾリン-5-カルボキサミド・メチル硫酸塩を原料に用い、実施例2と同様の操作を行なってN-(2-メトキシカルボニルエチル)-2-{4-{[4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]イミドイル}ベンゾイ

ルイミノ} - 3 - メチル - 4 - イソプロピル - 3 H - チアゾリン - 5 - カルボキサミド・メチル硫酸塩 (化合物 10) を得た。

融点 189 ~ 190 °C

実施例 11

化合物 9 を原料に用い、実施例 3 と同様の操作を行なって N - (2 - カルボキシエチル) - 2 - (4 - アミジノベンゾイルイミノ) - 3 - メチル - 4 - イソプロピル - 3 H - チアゾリン - 5 - カルボキサミド・メタンスルホン酸塩 (化合物 11) を得た。

融点 220 ~ 222 °C

実施例 12

化合物 10 を原料に用い、実施例 4 と同様の操作を行なって N - (2 - カルボキシエチル) - 2 - {4 - { [4 - (ピリジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル] イミドイル} ベンゾイルイミノ} - 3 - メチル - 4 - イソプロピル - 3 H - チアゾリン - 5 - カルボキサミド (化合物 12) を得た。

融点 204 ~ 206 °C (分解)

実施例 13

(1) 3 - オキソエナント酸エチルを原料に用い、実施例 9 (1) と同様の操作を行なって 2 - アミノ - 4 - n - ブチルチアゾール - 5 - カルボン酸エチルを得た。

融点 121 ~ 122.5 °C

(2) (1) で得た 2 - アミノ - 4 - n - ブチルチアゾール - 5 - カルボン酸エチルを原料に用い、実施例 1 (2) と同様の操作を行なって 2 - (4 - シアノベンゾイルアミノ) - 4 - n - ブチルチアゾール - 5 - カルボン酸エチルを得た。

融点 200 ~ 202 °C (分解)

(3) (2) で得た 2 - (4 - シアノベンゾイルアミノ) - 4 - n - ブチルチアゾール - 5 - カルボン酸エチルを原料に用い、実施例 1 (3) と同様の操作を

行なって2-(4-シアノベンゾイルイミノ)-3-メチル-4-n-ブチル-3H-チアゾリン-5-カルボン酸エチルを得た。

融点 184~185.5℃

(4) (3)で得た2-(4-シアノベンゾイルイミノ)-3-メチル-4-n-ブチル-3H-チアゾリン-5-カルボン酸メチルを原料に用い、実施例1(4)と同様の操作を行なってN-(2-メトキシカルボニルエチル)-2-(4-シアノベンゾイルイミノ)-3-メチル-4-n-ブチル-3H-チアゾリン-5-カルボキサミドを得た。

融点 147~149℃

(5) (4)で得たN-(2-メトキシカルボニルエチル)-2-(4-シアノベンゾイルイミノ)-3-メチル-4-n-ブチル-3H-チアゾリン-5-カルボキサミドを原料に用い、実施例1(5)と同様の操作を行なってN-(2-メトキシカルボニルエチル)-2-(4-チオカルバモイルベンゾイルイミノ)-3-メチル-4-n-ブチル-3H-チアゾリン-5-カルボキサミドを得た。

融点 211~213℃

(6) (5)で得たN-(2-メトキシカルボニルエチル)-2-(4-チオカルバモイルベンゾイルイミノ)-3-メチル-4-n-ブチル-3H-チアゾリン-5-カルボキサミドを原料に用い、実施例1(6)と同様の操作を行なってN-(2-メトキシカルボニルエチル)-2-[4-(メチルチオイミドイル)ベンゾイルイミノ]-3-メチル-4-n-ブチル-3H-チアゾリン-5-カルボキサミド・メチル硫酸塩を得た。

融点 128~131℃

(7) (6)で得たN-(2-メトキシカルボニルエチル)-2-[4-(メチルチオイミドイル)ベンゾイルイミノ]-3-メチル-4-n-ブチル-3H-チアゾリン-5-カルボキサミド・メチル硫酸塩を原料に用い、実施例1(7)と同様の操作を行なってN-(2-メトキシカルボニルエチル)-2-(4-アミジノベンゾイルイミノ)-3-メチル-4-n-ブチル-3H-チアゾリン-5-カルボキサミド・メチル硫酸塩(化合物13)を得た。

融点 240~242℃(分解)

実施例 14

実施例 13 (6) で得た N-(2-メトキシカルボニルエチル)-2-[4-(メチルチオイミドイル)ベンゾイルイミノ]-3-メチル-4-n-ブチル-3H-チアゾリン-5-カルボキサミド・メチル硫酸塩 (1 g)、1-(ピリジン-2-イル)ピペラジン (0.42 g)、酢酸 (0.15 ml)、メタノール (10 ml) の混合物を加熱還流下 2 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮の後、残渣をアセトンで再結晶して N-(2-メトキシカルボニルエチル)-2-{4-{[4-(ピリジン-2-イル)ピペラジニル]イミドイル}ベンゾイルイミノ}-3-メチル-4-n-ブチル-3H-チアゾリン-5-カルボキサミド・酢酸塩 (化合物 14) を得た。

融点 149~152℃

実施例 15

化合物 13 を原料に用い、実施例 3 と同様の操作を行なって N-(2-カルボキシエチル)-2-(4-アミジノベンゾイルイミノ)-3-メチル-4-n-ブチル-3H-チアゾリン-5-カルボキサミド・メタンスルホン酸塩 (化合物 15) を得た。

融点 228~230℃ (分解)

実施例 16

化合物 14 を原料に用い、実施例 4 と同様の操作を行なって N-(2-カルボキシエチル)-2-{4-{[4-(ピリジン-2-イル)ピペラジニル]イミドイル}ベンゾイルイミノ}-3-メチル-4-n-ブチル-3H-チアゾリン-5-カルボキサミド (化合物 16) を得た。

融点 224~226℃ (分解)

実施例 17

(1) ベンゾイル酢酸エチルを原料に用い、実施例 9 (1) と同様の操作を行なって 2-アミノ-4-フェニルチアゾール-5-カルボン酸エチルを得た。

融点 166~168℃

(2) (1)で得た2-アミノ-4-フェニルチアゾール-5-カルボン酸エチルを原料に用い、実施例1(2)と同様の操作を行なって2-(4-シアノベンゾイルアミノ)-4-フェニルチアゾール-5-カルボン酸エチルを得た。

融点 262~264℃(分解)

(3) (2)で得た2-(4-シアノベンゾイルアミノ)-4-フェニルチアゾール-5-カルボン酸エチルを原料に用い、実施例1(3)と同様の操作を行なって2-(4-シアノベンゾイルイミノ)-3-メチル-4-フェニル-3H-チアゾリン-5-カルボン酸エチルを得た。

融点 269~270℃

(4) (3)で得た2-(4-シアノベンゾイルイミノ)-3-メチル-4-フェニル-3H-チアゾリン-5-カルボン酸メチルを原料に用い、実施例1(4)と同様の操作を行なってN-(2-メトキシカルボニルエチル)-2-(4-シアノベンゾイルイミノ)-3-メチル-4-フェニル-3H-チアゾリン-5-カルボキサミドを得た。

融点 225~228℃

(5) (4)で得たN-(2-メトキシカルボニルエチル)-2-(4-シアノベンゾイルイミノ)-3-メチル-4-フェニル-3H-チアゾリン-5-カルボキサミドを原料に用い、実施例1(5)と同様の操作を行なってN-(2-メトキシカルボニルエチル)-2-(4-チオカルバモイルベンゾイルイミノ)-3-メチル-4-フェニル-3H-チアゾリン-5-カルボキサミドを得た。

融点 228~229℃

(6) (5)で得たN-(2-メトキシカルボニルエチル)-2-(4-チオカルバモイルベンゾイルイミノ)-3-メチル-4-フェニル-3H-チアゾリン-5-カルボキサミドを原料に用い、実施例1(6)と同様の操作を行なってN-(2-メトキシカルボニルエチル)-2-[4-(メチルチオイミドイル)ベンゾイルイミノ]-3-メチル-4-フェニル-3H-チアゾリン-5-カルボキサミド・メチル硫酸塩を得た。

融点 120~124℃

(7) (6)で得たN-(2-メトキシカルボニルエチル)-2-[4-(メチルチオイミドイル)ベンゾイルイミノ]-3-メチル-4-フェニル-3H-チアゾリン-5-カルボキサミド・メチル硫酸塩を原料に用い、実施例1(7)と同様の操作を行なってN-(2-メトキシカルボニルエチル)-2-(4-アミジノベンゾイルイミノ)-3-メチル-4-フェニル-3H-チアゾリン-5-カルボキサミド・酢酸塩(化合物17)を得た。

融点 218~219℃

実施例18

実施例17(6)で得たN-(2-メトキシカルボニルエチル)-2-[4-(メチルチオイミドイル)ベンゾイルイミノ]-3-メチル-4-フェニル-3H-チアゾリン-5-カルボキサミド・メチル硫酸塩を原料に用い、実施例14と同様の操作を行なってN-(2-メトキシカルボニルエチル)-2-{4-{[4-(ピリジン-2-イル)ピペラジニル]イミドイル}ベンゾイルイミノ}-3-メチル-4-フェニル-3H-チアゾリン-5-カルボキサミド・メチル硫酸塩(化合物18)を得た。

融点 221~223℃(分解)

実施例19

実施例17(6)で得たN-(2-メトキシカルボニルエチル)-2-[4-(メチルチオイミドイル)ベンゾイルイミノ]-3-メチル-4-フェニル-3H-チアゾリン-5-カルボキサミド・メチル硫酸塩(1g)、モルホリン(0.22g)、酢酸(0.15ml)、メタノール(10ml)の混合物を加熱還流下1.5時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣を水と飽和食塩水の混合物に溶解した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えpH8にした後1晩放置し、析出した結晶を濾取して粗精製物を得た。これを酢酸エチル中で20分加熱還流し、室温まで放冷の後結晶を濾取、乾燥してN-(2-メトキシカルボニルエチル)-2-[4-(モルホリノイミドイル)ベンゾイルイミノ]-3-メチル-4-フェニル-3H-チアゾリン-5-カルボキサミド(化合物19)を得た。

融点 237～239℃ (分解)

実施例 20

実施例 17 (6) で得た N-(2-メトキシカルボニルエチル)-2-[4-(メチルチオイミドイル)ベンゾイルイミノ]-3-メチル-4-フェニル-3H-チアゾリン-5-カルボキサミド・メチル硫酸塩 (1 g)、1-エチルピペラジン (0.28 g)、酢酸 (0.14 ml)、メタノール (10 ml) の混合物を加熱還流下 2 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、油状の粗精製物を得た。これをトルエンを用いてデカンテーション法により洗浄した。同様の操作を酢酸エチル、塩化メチレン-酢酸エチル (1:1) 混合液を用いて実施した後、石油エーテルで結晶化して N-(2-メトキシカルボニルエチル)-2-{4-[(4-エチルピペラジン-1-イル)イミドイル]ベンゾイルイミノ}-3-メチル-4-フェニル-3H-チアゾリン-5-カルボキサミド・メチル硫酸塩 (化合物 20) を得た。

融点 107～109℃

実施例 21

実施例 17 (6) で得た N-(2-メトキシカルボニルエチル)-2-[4-(メチルチオイミドイル)ベンゾイルイミノ]-3-メチル-4-フェニル-3H-チアゾリン-5-カルボキサミド・メチル硫酸塩と 4-フルオロベンジルアミンを原料に用い、実施例 14 と同様の操作を行なって N-(2-メトキシカルボニルエチル)-2-{4-[N-(4-フルオロベンジル)アミノ]ベンゾイルイミノ}-3-メチル-4-フェニル-3H-チアゾリン-5-カルボキサミド・酢酸塩 (化合物 21) を得た。

融点 183～185℃

実施例 22

実施例 17 (6) で得た N-(2-メトキシカルボニルエチル)-2-[4-(メチルチオイミドイル)ベンゾイルイミノ]-3-メチル-4-フェニル-3

H-チアゾリン-5-カルボキサミド・メチル硫酸塩 (1 g)、4-フルオロアニリン (0.2 g)、メタノール (10 ml) の混合物を加熱還流下2時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮の後、残渣をアセトンで再結晶してN-(2-メトキシカルボニルエチル)-2-[4-[N-(4-フルオロフェニル)アミノ]ベンゾイルイミノ]-3-メチル-4-フェニル-3H-チアゾリン-5-カルボキサミド・メチル硫酸塩 (化合物22) を得た。

融点 213~215℃

実施例23

実施例17(6)で得たN-(2-メトキシカルボニルエチル)-2-[4-(メチルチオイミドイル)ベンゾイルイミノ]-3-メチル-4-フェニル-3H-チアゾリン-5-カルボキサミド・メチル硫酸塩と4-アニシジンを原料に用い、実施例22と同様の操作を行なってN-(2-メトキシカルボニルエチル)-2-[4-[N-(4-メトキシフェニル)アミノ]ベンゾイルイミノ]-3-メチル-4-フェニル-3H-チアゾリン-5-カルボキサミド・メチル硫酸塩 (化合物23) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) ;

- 2. 36 (2H, t, $J=6\text{ Hz}$), 3. 28 (2H, q, $J=6\text{ Hz}$),
- 3. 32 (3H, s), 3. 54 (3H, s), 3. 56 (3H, s),
- 3. 73 (3H, s), 6. 32 (2H, br),
- 6. 76~7. 00 (4H, m), 7. 29 (1H, t, $J=6\text{ Hz}$),
- 7. 5~7. 7 (5H, m), 8. 06 (2H, d, $J=8\text{ Hz}$),
- 8. 28 (2H, d, $J=8\text{ Hz}$)

実施例24

化合物17を原料に用い、実施例3と同様の操作を行なってN-(2-カルボキシエチル)-2-(4-アミノベンゾイルイミノ)-3-メチル-4-フェニル-3H-チアゾリン-5-カルボキサミド・メタンスルホン酸塩 (化合物24) を得た。

融点 278.5～279℃ (分解)

実施例 25

化合物 18 を用いて実施例 4 と同様の操作を行なって N-(2-カルボキシエチル)-2-{4-{[4-(ピリジン-2-イル) ピペラジニル] イミドイル}ベンゾイルイミノ}-3-メチル-4-フェニル-3H-チアゾリン-5-カルボキサミド (化合物 25) を得た。

融点 224.5～225℃ (分解)

実施例 26

化合物 19 (0.4 g)、メタンスルホン酸 (0.8 ml)、水 (8 ml) の混合物を 80℃ で 50 分攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、10% 水酸化ナトリウム水溶液 (5 ml) を加え塩基性とし、1% リン酸水溶液を加えて pH 7 とした。2-プロパノール (10 ml) を加え氷冷下放置し、析出した結晶を濾取、アセトンで洗浄して N-(2-カルボキシエチル)-2-[4-(モルホリノイミドイル) ベンゾイルイミノ]-3-メチル-4-フェニル-3H-チアゾリン-5-カルボキサミド (化合物 26) を得た。

融点 177～179℃

実施例 27

化合物 20 (0.4 g)、5% 水酸化ナトリウム水溶液 (1.18 ml)、2-プロパノール (3 ml) の混合物を室温で 40 分攪拌した。1% リン酸水溶液を加え pH 7 とし、2-プロパノールを減圧濃縮して氷冷下放置した。析出した結晶を濾取、乾燥して N-(2-カルボキシエチル)-2-{4-[(4-エチルピペラジン-1-イル) イミドイル] ベンゾイルイミノ}-3-メチル-4-フェニル-3H-チアゾリン-5-カルボキサミド (化合物 27) を得た。

融点 176～179℃

実施例 28

化合物 21 ~ 23 を原料に用い、実施例 3 と同様の操作を行なって以下の化合物を得た。

N-(2-カルボキシエチル)-2-{4-[N-(4-フルオロベンジル)アミノ]ベンゾイルイミノ}-3-メチル-4-フェニル-3H-チアゾリン-5-カルボキサミド・メタンスルホン酸塩 (化合物 28)

融点 146 ~ 150 °C

N-(2-カルボキシエチル)-2-{4-[N-(4-フルオロフェニル)アミノ]ベンゾイルイミノ}-3-メチル-4-フェニル-3H-チアゾリン-5-カルボキサミド・メタンスルホン酸塩 (化合物 29)

融点 246.5 ~ 247.5 °C

N-(2-カルボキシエチル)-2-{4-[N-(4-メトキシフェニル)アミノ]ベンゾイルイミノ}-3-メチル-4-フェニル-3H-チアゾリン-5-カルボキサミド・メタンスルホン酸塩 (化合物 30)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm) ;

2.27 (2H, t, J=6Hz), 2.28 (3H, s),
3.24 (2H, q, J=6Hz), 3.57 (3H, s),
3.83 (3H, s), 7.13 (2H, d, J=8Hz),
7.22 (1H, t, J=6Hz), 7.41 (2H, d, J=8Hz),
7.50 ~ 7.70 (5H, m), 8.01 (2H, d, J=8Hz),
8.46 (2H, d, J=8Hz), 12.23 (1H, br)

実施例 29

(1) 2-(4-シアノベンゾイルイミノ)-3-メチル-4-イソプロピル-3H-チアゾリン-5-カルボン酸メチル及びβ-アラニン・t-ブチルエステル塩酸塩を原料に用い、実施例 1 (4) と同様の操作を行なって N-(2-t-ブト

キシカルボニルエチル) - 2 - (4 - シアノベンゾイルイミノ) - 3 - メチル - 4 - イソプロピル - 3H - チアゾリン - 5 - カルボキサミドを得た。

融点 128 ~ 129℃

(2) (1) で得た N - (2 - t-ブトキシカルボニルエチル) - 2 - (4 - シアノベンゾイルイミノ) - 3 - メチル - 4 - イソプロピル - 3H - チアゾリン - 5 - カルボキサミドを原料に用い、実施例 1 (5) と同様の操作を行なって N - (2 - t-ブトキシカルボニルエチル) - 2 - (4 - チオカルバモイルベンゾイルイミノ) - 3 - メチル - 4 - イソプロピル - 3H - チアゾリン - 5 - カルボキサミド・塩酸塩を得た。

融点 219.5 ~ 220℃ (分解)

(3) (2) で得た N - (2 - t-ブトキシカルボニルエチル) - 2 - (4 - チオカルバモイルベンゾイルイミノ) - 3 - メチル - 4 - イソプロピル - 3H - チアゾリン - 5 - カルボキサミド 17 g (34.6 mmol)、ヨウ化メチル 22 ml (346 mmol)、アセトン 280 ml の混合物を、加熱還流下 30 分攪拌した。反応混合物を室温まで放冷し、析出した結晶を濾取、アセトンで洗浄して、N - (2 - t-ブトキシカルボニルエチル) - 2 - [4 - (メチルチオイミドイル)ベンゾイルイミノ] - 3 - メチル - 4 - イソプロピル - 3H - チアゾリン - 5 - カルボキサミド・ヨウ化水素酸塩を得た。

融点 165 ~ 165.5℃ (分解)

(4) (3) で得た N - (2 - t-ブトキシカルボニルエチル) - 2 - [4 - (メチルチオイミドイル)ベンゾイルイミノ] - 3 - メチル - 4 - イソプロピル - 3H - チアゾリン - 5 - カルボキサミド・ヨウ化水素酸塩 1 g (1.58 mmol)、アニリン 0.22 ml (2.37 mmol)、メタノール 10 ml の混合物を、加熱還流下 1.5 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣をアセトン - ジエチルエーテルの混合溶媒で再結晶して N - (2 - t-ブトキシカルボニルエチル) - 2 - [4 - (N - フェニルアミジノ)ベンゾイルイミノ] - 3 - メチル - 4 - イソプロピル - 3H - チアゾリン - 5 - カルボキサミド・ヨウ化水素酸塩 (化合物 31) 0.44 g を得た。

融点 221.5 ~ 222℃ (分解)

実施例 30

実施例 29 (3) で得た化合物と、4-アニシジンを原料に用い、実施例 29 (4) と同様の操作を行って、N-(2-t-ブトキシカルボニルエチル)-2-[4-[N-(4-メトキシフェニル) アミジノ] ベンゾイルイミノ]-3-メチル-4-イソプロピル-3H-チアゾリン-5-カルボキサミド・ヨウ化水素酸塩 (化合物 32) を得た。

融点 196.5~197.5℃

実施例 31

実施例 29 (3) で得た N-(2-t-ブトキシカルボニルエチル)-2-[4-(メチルチオイミドイル) ベンゾイルイミノ]-3-メチル-4-イソプロピル-3H-チアゾリン-5-カルボキサミド・ヨウ化水素酸塩 1g (1.58 mmol)、n-ブチルアミン 0.173g (2.37 mmol)、アセトン 10 ml の混合物を、加熱還流下 5 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣をアセトン-ジエチルエーテル混合液で結晶化して N-(2-t-ブトキシカルボニルエチル)-2-[4-(N-n-ブチルアミジノ) ベンゾイルイミノ]-3-メチル-4-イソプロピル-3H-チアゾリン-5-カルボキサミド・ヨウ化水素酸塩 (化合物 33) 0.60g を得た。

融点 161~163℃

実施例 32

実施例 29 (3) で得た N-(2-t-ブトキシカルボニルエチル)-2-[4-(メチルチオイミドイル) ベンゾイルイミノ]-3-メチル-4-イソプロピル-3H-チアゾリン-5-カルボキサミド・ヨウ化水素酸塩と対応するアミンを原料に用い、実施例 31 と同様の操作を行って、以下の化合物を得た。

ON-(2-t-ブトキシカルボニルエチル)-2-[4-(N-ベンジルアミジノ) ベンゾイルイミノ]-3-メチル-4-イソプロピル-3H-チアゾリン-5-カルボキサミド・ヨウ化水素酸塩 (化合物 34)

融点 101~103. 5℃

ON-(2-t-ブトキシカルボニルエチル)-2-{4-[N-(4-フルオロベンジル)アミノ]ベンゾイルイミノ}-3-メチル-4-イソプロピル-3H-チアゾリン-5-カルボキサミド・ヨウ化水素酸塩(化合物35)

融点 137~138. 5℃

ON-(2-t-ブトキシカルボニルエチル)-2-[4-(N-シクロヘキシルアミノ)ベンゾイルイミノ]-3-メチル-4-イソプロピル-3H-チアゾリン-5-カルボキサミド・ヨウ化水素酸塩(化合物36)

融点 191. 5~193. 5℃

ON-(2-t-ブトキシカルボニルエチル)-2-[4-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)ベンゾイルイミノ]-3-メチル-4-イソプロピル-3H-チアゾリン-5-カルボキサミド・ヨウ化水素酸塩(化合物37)

融点 107~110℃

ON-(2-t-ブトキシカルボニルエチル)-2-{4-[(ピロリジン-1-イル)イミドイル]ベンゾイルイミノ}-3-メチル-4-イソプロピル-3H-チアゾリン-5-カルボキサミド・ヨウ化水素酸塩(化合物38)

融点 210~212℃

ON-(2-t-ブトキシカルボニルエチル)-2-{4-[(4-エチルピペラジン-1-イル)イミドイル]ベンゾイルイミノ}-3-メチル-4-イソプロピル-3H-チアゾリン-5-カルボキサミド・ヨウ化水素酸塩(化合物39)

融点 207~208. 5℃

ON-(2-t-ブトキシカルボニルエチル)-2-{4-[(4-ベンジルピペラジン-1-イル)イミドイル]ベンゾイルイミノ}-3-メチル-4-イソプ

ロピル-3H-チアゾリン-5-カルボキサミド・ヨウ化水素酸塩（化合物40）

融点 195~196℃

ON-（2-t-ブトキシカルボニルエチル）-2-〔4-〔（4-フェニルピペラジン-1-イル）イミドイル〕ベンゾイルイミノ〕-3-メチル-4-イソプロピル-3H-チアゾリン-5-カルボキサミド・ヨウ化水素酸塩（化合物41）

融点 193~194℃

ON-（2-t-ブトキシカルボニルエチル）-2-〔4-〔〔4-（4-アセチルフェニル）ピペラジン-1-イル〕イミドイル〕ベンゾイルイミノ〕-3-メチル-4-イソプロピル-3H-チアゾリン-5-カルボキサミド・ヨウ化水素酸塩（化合物42）

融点 161~163℃

ON-（2-t-ブトキシカルボニルエチル）-2-〔4-〔（4-ホルミルピペラジン-1-イル）イミドイル〕ベンゾイルイミノ〕-3-メチル-4-イソプロピル-3H-チアゾリン-5-カルボキサミド・ヨウ化水素酸塩（化合物43）

融点 156~160℃

ON-（2-t-ブトキシカルボニルエチル）-2-〔4-（モルホリノイミドイル）ベンゾイルイミノ〕-3-メチル-4-イソプロピル-3H-チアゾリン-5-カルボキサミド・ヨウ化水素酸塩（化合物44）

融点 181~183℃

実施例33

実施例29（3）で得たN-（2-t-ブトキシカルボニルエチル）-2-〔4-（メチルチオイミドイル）ベンゾイルイミノ〕-3-メチル-4-イソプロピル-3H-チアゾリン-5-カルボキサミド・ヨウ化水素酸塩0.8g（1.26mmol）、ジメチルアミン塩酸塩0.16g（1.90mmol）、酢酸ナ

トリウム 0.16 g (1.90 mmol)、メタノール 1 ml、アセトン 9 ml の混合物を、加熱還流下 1 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣にアセトンを加えた後、セライトを用いて不溶物を濾去した後、減圧濃縮した。残渣をアセトン-ジエチルエーテル混合液で結晶化して N-(2-t-ブトキシカルボニルエチル)-2-[4-(N,N-ジメチルアミノ)ベンゾイルイミノ]-3-メチル-4-イソプロピル-3H-チアゾリン-5-カルボキサミド・ヨウ化水素酸塩 (化合物 45) 0.2 g を得た。

融点 206.5~208.5℃

実施例 3.4

N-(2-t-ブトキシカルボニルエチル)-2-[4-(メチルチオイミドイル)ベンゾイルイミノ]-3-メチル-4-イソプロピル-3H-チアゾリン-5-カルボキサミド・ヨウ化水素酸塩と、対応するアミンの塩酸塩を原料に用い、実施例 3.3 と同様の操作を行って、以下の化合物を得た。

ON-(2-t-ブトキシカルボニルエチル)-2-[4-(4-オキソピペリジノイミドイル)ベンゾイルイミノ]-3-メチル-4-イソプロピル-3H-チアゾリン-5-カルボキサミド・ヨウ化水素酸塩 (化合物 46)

融点 179~181℃

ON-(2-t-ブトキシカルボニルエチル)-2-[4-[N-(3-メトキシカルボニルプロピル)アミノ]ベンゾイルイミノ]-3-メチル-4-イソプロピル-3H-チアゾリン-5-カルボキサミド・ヨウ化水素酸塩 (化合物 47)

融点 134.5~136℃

実施例 3.5

化合物 3.1 0.15 g (0.22 mmol)、トリフルオロ酢酸 2 ml の混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮の後、ジエチルエーテルで結晶化して N-(2-カルボキシエチル)-2-[4-(N-フェニルアミノ)]

ノ) ベンゾイルイミノ] - 3 - メチル - 4 - イソプロピル - 3H - チアゾリン - 5 - カルボキサミド・トリフルオロ酢酸塩 (化合物 48) を得た。

融点 100 ~ 101.5 °C

実施例 36

化合物 32 ~ 46 を原料に用い、実施例 35 と同様の操作を行って、以下の化合物を得た。

ON - (2 - カルボキシエチル) - 2 - {4 - [N - (4 - メトキシフェニル) アミジノ] ベンゾイルイミノ} - 3 - メチル - 4 - イソプロピル - 3H - チアゾリン - 5 - カルボキサミド・トリフルオロ酢酸塩 (化合物 49)

融点 101 ~ 103 °C

ON - (2 - カルボキシエチル) - 2 - [4 - (N - n - ブチルアミジノ) ベンゾイルイミノ] - 3 - メチル - 4 - イソプロピル - 3H - チアゾリン - 5 - カルボキサミド・トリフルオロ酢酸塩 (化合物 50)

融点 111 ~ 111.5 °C (分解)

ON - (2 - カルボキシエチル) - 2 - [4 - (N - ベンジルアミジノ) ベンゾイルイミノ] - 3 - メチル - 4 - イソプロピル - 3H - チアゾリン - 5 - カルボキサミド・トリフルオロ酢酸塩 (化合物 51)

融点 239.5 ~ 240 °C (分解)

ON - (2 - カルボキシエチル) - 2 - {4 - [N - (4 - フルオロベンジル) アミジノ] ベンゾイルイミノ} - 3 - メチル - 4 - イソプロピル - 3H - チアゾリン - 5 - カルボキサミド・トリフルオロ酢酸塩 (化合物 52)

融点 220.5 ~ 221.5 °C

ON - (2 - カルボキシエチル) - 2 - [4 - (N - シクロヘキシルアミジノ)

ベンゾイルイミノ] - 3 - メチル - 4 - イソプロピル - 3 H - チアゾリン - 5 -
カルボキサミド・トリフルオロ酢酸塩 (化合物 5 3)

融点 111.5 ~ 116℃

ON - (2 - カルボキシエチル) - 2 - [4 - (N - ベンジル - N - メチルアミ
ジノ) ベンゾイルイミノ] - 3 - メチル - 4 - イソプロピル - 3 H - チアゾリン
- 5 - カルボキサミド・トリフルオロ酢酸塩 (化合物 5 4)

融点 115 ~ 117℃

ON - (2 - カルボキシエチル) - 2 - {4 - [(ピロリジン - 1 - イル) イミ
ドイル] ベンゾイルイミノ} - 3 - メチル - 4 - イソプロピル - 3 H - チアゾリ
ン - 5 - カルボキサミド・トリフルオロ酢酸塩 (化合物 5 5)

融点 201 ~ 202℃

ON - (2 - カルボキシエチル) - 2 - {4 - [(4 - エチルピペラジン - 1 -
イル) イミドイル] ベンゾイルイミノ} - 3 - メチル - 4 - イソプロピル - 3 H
- チアゾリン - 5 - カルボキサミド・トリフルオロ酢酸塩 (化合物 5 6)

融点 146 ~ 151℃

ON - (2 - カルボキシエチル) - 2 - {4 - [(4 - ベンジルピペラジン - 1
- イル) イミドイル] ベンゾイルイミノ} - 3 - メチル - 4 - イソプロピル - 3
H - チアゾリン - 5 - カルボキサミド・トリフルオロ酢酸塩 (化合物 5 7)

融点 157 ~ 160℃

ON - (2 - カルボキシエチル) - 2 - {4 - [(4 - フェニルピペラジン - 1
- イル) イミドイル] ベンゾイルイミノ} - 3 - メチル - 4 - イソプロピル - 3
H - チアゾリン - 5 - カルボキサミド・トリフルオロ酢酸塩 (化合物 5 8)

融点 140 ~ 143℃

○N-(2-カルボキシエチル)-2-{4-{[4-(4-アセチルフェニル)ピペラジン-1-イル]イミドイル}ベンゾイルイミノ}-3-メチル-4-イソプロピル-3H-チアゾリン-5-カルボキサミド・トリフルオロ酢酸塩(化合物59)

融点 142~144℃

○N-(2-カルボキシエチル)-2-{4-[(4-ホルミルピペラジン-1-イル)イミドイル]ベンゾイルイミノ}-3-メチル-4-イソプロピル-3H-チアゾリン-5-カルボキサミド・トリフルオロ酢酸塩(化合物60)

融点 150~155℃

○N-(2-カルボキシエチル)-2-[4-(ホルホリノイミドイル)ベンゾイルイミノ]-3-メチル-4-イソプロピル-3H-チアゾリン-5-カルボキサミド・トリフルオロ酢酸塩(化合物61)

融点 122~124.5℃

○N-(2-カルボキシエチル)-2-[4-(N,N-ジメチルアミジノ)ベンゾイルイミノ]-3-メチル-4-イソプロピル-3H-チアゾリン-5-カルボキサミド・トリフルオロ酢酸塩(化合物62)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm);

1. 3.4 (6H, d, J=6Hz), 2. 5.0 (2H, t, J=6Hz),
2. 9.9 (3H, s), 3. 2.5 (3H, s),
3. 4.1 (2H, q, J=6Hz),
3. 6.9 (1H, septet, J=6Hz), 3. 9.4 (3H, s),
7. 7.1 (2H, d, J=8Hz), 8. 3.9 (2H, d, J=8Hz),
8. 5.4 (1H, t, J=6Hz), 9. 1.0 (1H, br),
9. 4.2 (1H, br), 12. 3.3 (1H, br)

○N-(2-カルボキシエチル)-2-{4-[(4-オキソピペリジノ)イミ

ドイル] ベンゾイルイミノ} - 3 - メチル - 4 - イソプロピル - 3 H - チアゾリン - 5 - カルボキサミド・トリフルオロ酢酸塩 (化合物 63)

融点 153 ~ 154 °C

実施例 37

化合物 47 0.3 g (0.14 mmol)、メタンスルホン酸 0.3 ml、水 2.7 ml の混合物を、80 °C で 2 時間攪拌した。反応混合物を室温まで放冷の後減圧濃縮し、残渣を 1 ml の水に溶解した後、5 % 水酸化ナトリウム水溶液を加え pH 11 とし、更に 1 % リン酸水溶液を加え pH 6 とした。この溶液をダイイオン HP-20 カラムクロマトグラフィー (溶離液: 水、その後メタノール) で精製して、粗生成物を得た。これを 4 N - 塩酸・ジオキサン溶液で塩酸塩とし、アセトンで再結晶して N - (2 - カルボキシエチル) - 2 - {4 - [N - (3 - カルボキシプロピル) アミジノ] ベンゾイルイミノ} - 3 - メチル - 4 - イソプロピル - 3 H - チアゾリン - 5 - カルボキサミド・塩酸塩 (化合物 64) を得た。

融点 230.5 ~ 232 °C (分解)

実施例 38

実施例 9 (6) で得た N - (2 - メトキシカルボニルエチル) - 2 - [4 - (メチルチオイミドイル) ベンゾイルイミノ] - 3 - メチル - 4 - イソプロピル - 3 H - チアゾリン - 5 - カルボキサミド・メチル硫酸塩 0.8 g (1.39 mmol)、1,4 - ジオキサ - 8 - アザビシクロ [4, 5] デカン 0.3 g (2.09 mmol)、酢酸 0.12 ml (2.09 mmol)、アセトン 10 ml の混合物を、加熱還流下 1.5 時間攪拌した。反応混合物を室温まで放冷の後減圧濃縮し、残渣を塩化メチレンに溶解した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、中和し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮した。この残渣をジエチルエーテルで結晶化し、N - (2 - メトキシカルボニルエチル) - 2 - {4 - [(4, 4 - エチレンジオキシピペリジノ) イミドイル] ベンゾイルイミノ} - 3 - メチル - 4 - イソプロピル - 3 H - チアゾリン - 5 - カルボキサミド・メ

チル硫酸塩（化合物65）0.12gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) :

1. 33 (6H, d, $J=6\text{Hz}$), 1.71 (4H, m),
2. 58 (2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.44 (2H, q, $J=6\text{Hz}$),
3. 2~3.6 (4H, m), 3.62 (3H, s),
- 3.69 (1H, septet, $J=6\text{Hz}$), 3.92 (4H, s),
- 3.93 (3H, s), 7.59 (2H, d, $J=8\text{Hz}$),
- 8.30 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.55 (1H, t, $J=6\text{Hz}$);
- 8.6 (1H, br).

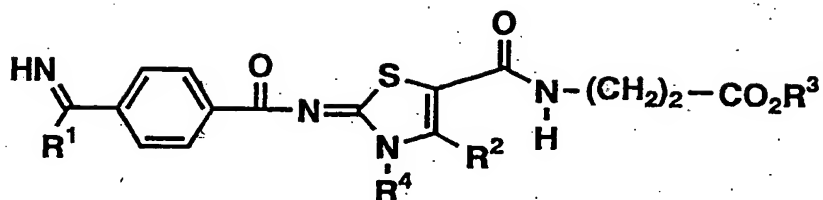
実施例39

化合物65 0.1g (0.18mmol)、5%水酸化ナトリウム水溶液0.16ml (0.2mmol)、2-プロパノール1mlの混合物を室温で2時間攪拌した。1%リン酸水溶液を加えpH7とし、得られた水溶液をダイヤイオンHP-20カラムクロマトグラフィー（溶離液：水、その後メタノール）で精製、減圧濃縮の後得られた粗結晶をアセトンで洗浄して N-(2-カルボキシエチル)-2-{4-[(4,4-エチレンジオキシピペリジノ) イミドイル] ベンゾイルイミノ} -3-メチル-4-イソプロピル-3H-チアゾリン-5-カルボキサミド（化合物66）0.1gを得た。

融点 193~194℃

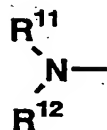
請求の範囲

(1) 式



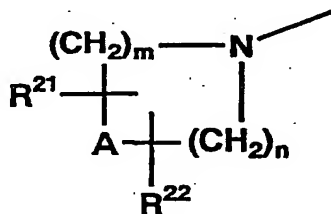
〔式中、R¹は

(i) 式



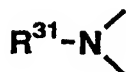
(式中、R¹¹及びR¹²はそれぞれ水素原子、炭素原子数1～6個のアルキル基、炭素原子数2～7個のアルコキシカルボニル基、炭素原子数4～8個のシクロアルキル基、フェニル基、「炭素原子数1～4個のアルキル基、炭素原子数1～4個のアルコキシ基もしくはハロゲン原子」で置換されたフェニル基、アラルキル基または「炭素原子数1～4個のアルキル基、炭素原子数1～4個のアルコキシ基、トリフルオロメチル基もしくはハロゲン原子」で置換されたアラルキル基を示す。)で表される基、

(ii) 式



(式中、R²¹及びR²²はそれぞれ水素原子または炭素原子数1～6個のアルキル基を示し、m及びnはそれぞれ1～3の整数を示し、Aはメチレン基、カルボニ

ル基、エチレンジオキシメチレン基、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基または式



(式中、 R^{31} は水素原子、炭素原子数1～6個のアルキル基、ホルミル基、炭素原子数2～7個のアルカノイル基、フェニル基、「炭素原子数1～6個のアルキル基、炭素原子数1～6個のアルコキシ基、ニトロ基、炭素原子数2～7個のアルカノイル基、ハロゲン原子もしくはトリフルオロメチル基」で置換されたフェニル基、ピリジル基もしくはベンジル基を示す。)で表される基を示す。)で表される基または

(iii) イミダゾリン-2-イル基を示し、

R^2 は炭素原子数2～6個のアルキル基、炭素原子数3～6個のシクロアルキル基またはフェニル基を示し、

R^3 は水素原子または炭素原子数1～6個のアルキル基を示し、

R^4 は炭素原子数1～4個のアルキル基を示す。]で表されるチアゾリン誘導体およびその塩。

(2) R^3 が水素原子であり、 R^4 がメチル基である、請求の範囲第(1)項記載のチアゾリン誘導体およびその塩。

(3) R^3 が水素原子であり、 R^4 がメチル基であり、 R^2 がイソプロピル基である、請求の範囲第(1)項記載のチアゾリン誘導体およびその塩。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP96/01862

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁶ C07D277/56, 417/12, 417/14, A61K31/425, 31/435, 31/495, 31/535

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl⁶ C07D277/56, 417/12, 417/14, A61K31/425, 31/435, 31/495, 31/535

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO, 94/02472, A1 (Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.), February 3, 1994 (03. 02. 94), Claim etc. & AU, 9345136, A & EP, 649843, A1 & US, 5478945, A	1 - 3
P,A	WO, 95/34543, A1 (Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.), December 21, 1995 (21. 12. 95) & AU, 9526308, A	1 - 3
P,X	JP, 7-206860, A (Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.), August 8, 1995 (08. 08. 95) (Family: none)	1 - 3
P,X	JP, 7-242645, A (Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.), September 19, 1995 (19. 09. 95) (Family: none)	1 - 3
P,X	JP, 7-242626, A (Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.),	1 - 3

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
August 28, 1996 (28. 08. 96)

Date of mailing of the international search report
September 10, 1996 (10. 09. 96)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office
Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP96/01862

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	September 19, 1995 (19. 09. 95) & WO, 95/19360, A1 & US, 5478945, A & AU, 9514246, A	
P,X	JP, 7-242647, A (Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.), September 19, 1995 (19. 09. 95) & US, 5478945, A	1 - 3
P,X	JP, 8-59641, A (Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.), March 5, 1996 (05. 03. 96) (Family: none)	1 - 3
P,X	JP, 8-81450, A (Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.), March 26, 1996 (26. 03. 96) (Family: none)	1 - 3

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP96/01862

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁶ C07D277/56, 417/12, 417/14
A61K31/425, 31/435, 31/495, 31/535

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁶ C07D277/56, 417/12, 417/14
A61K31/425, 31/435, 31/495, 31/535

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS Online

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO, 94/02472, A1 (大正製薬株式会社) 3. 2月. 1994 (03. 02. 94), 特許請求の範囲等 &AU, 9345136, A&EP, 649843, A1 &US, 5478945, A	1-3
P, A	WO, 95/34543, A1 (大正製薬株式会社) 21. 12月. 1995 (21. 12. 95) &AU, 9526308, A	1-3
P, X	JP, 7-206860, A (大正製薬株式会社) 8. 8月. 1995 (08. 08. 95) (ファミリーなし)	1-3

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

28. 08. 96

国際調査報告の発送日

10.09.96

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

岡部 義恵

4C

9283

電話番号 03-3581-1101 内線 3453

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
P, X	JP, 7-242645, A (大正製薬株式会社) 19. 9月. 1995 (19. 09. 95) (ファミリーなし)	1-3
P, X	JP, 7-242646, A (大正製薬株式会社) 19. 9月. 1995 (19. 09. 95) &WO, 95/19360, A1&US, 5478945, A &AU, 9514246, A	1-3
P, X	JP, 7-242647, A (大正製薬株式会社) 19. 9月. 1995 (19. 09. 95) &US, 5478945, A	1-3
P, X	JP, 8-59641, A (大正製薬株式会社) 5. 3月. 1996 (05. 03. 96) (ファミリーなし)	1-3
P, X	JP, 8-81450, A (大正製薬株式会社) 26. 3月. 1996 (26. 03. 96) (ファミリーなし)	1-3